

Комплексное лечение больных угревой болезнью с гастродуоденальной патологией и манифестной герпесвирусной инфекцией

Денисенко О. И.[†], Волошина Н. А.[‡]

[†] Высшее государственное учебное заведение Украины «Буковинский государственный медицинский университет», Черновцы;

[‡] КМУ «Черновицкий областной кожно-венерологический диспансер»

Цель работы – повышение эффективности лечения больных угревой болезнью путем применения в их комплексной терапии антихеликобактерных, противовирусных и иммуномодулирующих препаратов с учетом клинических особенностей дерматоза, выявления у пациентов сопутствующих *H. pylori* - ассоциированных заболеваний и манифеста простого герпеса I и II типов и отдельных показателей системного иммунитета. **Материалы и методы.** Под наблюдением находились 134 больных угревой болезнью в возрасте от 18 до 30 лет, из них 74 женщины и 60 мужчин. У больных угревой болезнью исследовали наличие сопутствующей *H. pylori* и манифестной герпесвирусной инфекции, а также отдельные иммунологические показатели по известным методикам. **Результаты.** У больных угревой болезнью установлена частота сопутствующей *H. pylori* и манифестной герпесвирусной инфекции, их влияние на клиническое течение дерматоза, качество жизни и иммунный статус пациентов, на основании чего разработан усовершенствованный способ их комплексного лечения с применением антихеликобактерных (амоксикалин, кларитромицин), противовирусного (инозина пранобекс) и иммуномодулирующего (Тималин) препаратов, что достоверно улучшает ближайшие и отдаленные результаты лечения дерматоза у таких пациентов. **Выводы.** Разработанные усовершенствованные методы лечения больных угревой болезнью с учетом наличия сопутствующих *H. pylori* - ассоциированных заболеваний и манифестных форм герпесвирусной инфекции, изменений показателей системного иммунитета и клинических особенностей дерматоза позволяют повысить как ближайшие, так и отдаленные результаты лечения угревой болезни, что подтверждается достоверной положительной динамикой исследуемых клинико-лабораторных показателей.

Ключевые слова: вирус простого герпеса, инфекция, лечение, угревая болезнь, *Helicobacter pylori*.

Актуальность темы. Угревая болезнь (акне) – одна из наиболее актуальных проблем современной дерматологии, что обусловлено значительной её распространенностью, увеличением количества больных с тяжелым клиническим течением дерматоза, что является причиной психоэмоциональных нарушений и снижения качества жизни таких пациентов [2]. Известно, что угревая болезнь – это хроническое мультифакторное заболевание кожи, которое возникает на фоне генетической детерминированности. В развитии и течении заболевания важную роль играют [1, 6]:

- расстройства эндокринной регуляции;
- изменения системного и локального иммунитета;
- обменные нарушения, способствующие повышению салоотделения, патологической десквамации себационных фолликулов и раз-

витию воспаления сально-волосяного аппарата вследствие активации микроорганизмов кожи.

Большое значение в патогенезе угревой болезни отводят состоянию органов системы пищеварения, в частности особенностям микробиоценоза различных ее отделов, изменения которых являются причиной обменных нарушений, аутоинтоксикации, развития вторичного иммунодефицита, что в целом способствует хронизации дерматозов [5].

Установлена зависимость тяжести клинических проявлений и течения угревой болезни от степени изменений иммунного статуса пациентов, которая часто является полифакторной и суммационной [4]. Нарушение иммунного статуса больных возникает при наличии в организме хронических инфекционных процессов с латентным или субклиническим течением. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) - распространен-

ный возбудитель гастродуоденальной патологии очень часто является этим фактором [9].

В профессиональных источниках есть данные о роли *H. pylori*-инфекции в развитии розовых угрей и других заболеваний; однако имеются лишь отдельные сообщения об изучении роли этой инфекции при угревой болезни [8]. Есть данные о проведении ее эрадикации по рекомендациям Маастрихтского консенсуса I-III (1995-2005), которые менее эффективны по сравнению с усовершенствованными рекомендациями Маастрихтского консенсуса IV (2010) [9].

Широко изучается триггерная роль герпесвирусной инфекции в качестве причин иммунной недостаточности [7]. Учитывая высокую распространенность вирусов простого герпеса I и II типов (ВПГ I/II) и их иммунносупрессивное и онкогенное действие, герпесвирусную инфекцию рассматривают как междисциплинарную проблему [3]. Однако вопросы эпидемиологии и роли вирусов простого герпеса I/II при хронических дерматозах, в том числе при угревой болезни, остаются недостаточно изученными.

Актуальной проблемой современной дерматологии является лечение больных угревой болезнью, поскольку существующие методы их терапии часто недостаточно эффективны из-за формирования резистентности к средствам топической и системной терапии акне, что указывает на актуальность усовершенствования методов их лечения [10].

Таким образом, отсутствие в доступной литературе данных об изучении у больных угревой болезнью частоты и значения вирусов простого герпеса I/II, недостаточно изученная роль *H. pylori*-инфекции при данном дерматозе, популяционной распространенности этих инфекций, обусловили актуальность и возможность выбора нами исследований, направленных на совершенствование комплексного лечения такого профиля пациентов.

Цель работы. Повышение эффективности лечения больных угревой болезнью путем применения в их комплексной терапии антихеликобактерных, противовирусных и иммуномодулирующих препаратов с учетом клинических особенностей дерматоза, выявления у пациентов сопутствующих *H. pylori* - ассоциированных заболеваний и манифеста простого герпеса I и II типов и от-

дельных показателей системного иммунитета

Материалы и методы исследования. Под наблюдением находились 134 больных угревой болезнью в возрасте от 18 до 30 лет, из них 74 (55,2 %) – женщины и 60 (44,8 %) – мужчин. Группу контроля составили 35 практически здоровых лиц (доноров) аналогичного возраста и пола.

Всем больным угревой болезнью было проведено стандартное клиническое и лабораторное обследование; по показаниям пациенты были консультированы гастроэнтерологом и инфекционистом.

Для диагностики сопутствующей *H. pylori*-инфекции применяли:

- дыхательный уреазный тест (аппарат “Helic”);

- выявление антигена к *H. pylori* в кале иммуноферментным методом (СИТО TEST Hp Ab., “Alfa scientific” Designs Inc USA, ООО “Pharmasco”, Украина) или гистологически при биопсии слизистой оболочки желудка.

Наличие инфекции ВПГ I/II определяли путем исследования сыворотки крови на наличие антител к ВПГ I/II (суммарные) по уровню IgG (хроническая инфекция) и IgM (реактивированная форма) иммуноферментным методом.

Для оценки состояния системного иммунитета и неспецифической резистентности определяли:

- отдельные субтипы лимфоцитов (по CD3+, CD3+ CD4+, CD3+ CD8+, CD3-CD16/CD56+, CD19+) методом проточной цитофлуориметрии;

- содержание иммуноглобулинов (Ig) классов M, G, A;

- уровень ЦИК, титры комплемента, а также фагоцитарную активность (ФА), фагоцитарное число (ФЧ), резерв бактерицидной активности фагоцитов (РБАФ), НСТ-тест спонтанный (НСТ-сп.) и НСТ-тест стимулированный (НСТ-ст.) по известным методикам. Содержание цитокинов TNF- α , IL-1 β , IL-4, INF- γ в сыворотке крови определяли методом ИФА (ELISA; Bender Med. Systems GmbH, Австрия).

Оценку качества жизни проводили с помощью отечественной версии опросника Medical Outcomes Study Short Form - 36 (SF-36), который состоит из 36 вопросов, сгруппированных по восьми шкалам:

- физическое функционирование (ФФ);

- ролевое функционирование (РФ);
- интенсивность боли (ИБ);
- общее состояние здоровья (ОЗ);
- жизненная активность (ЖА);
- социальное функционирование (СФ);
- ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (РЭ);
- психическое здоровье (ПЗ), которые оценивали в баллах по восьми шкалам и двум категориям:
 - 1) физический компонент здоровья (ФКЗ);
 - 2) психический компонент здоровья (ПКЗ).

Статистическую обработку данных выполнено на персональном компьютере с применением лицензированных программ *Statistica 6.0* и *PAST Version 2.05*.

Результаты и их обсуждение. На основании данных клинического обследования, у всех 134 больных угревой болезнью установлено воспалительную форму течения дерматоза, в том числе:

- у 11 (9,2 %) пациентов – второй степени тяжести воспалительного процесса (легкое клиническое течение);
- у 88 (65,7 %) – третья степень тяжести (среднетяжелое клиническое течение);
- у 35 (26,1 %) – четвертая степень тяжести воспалительного процесса (тяжелое клиническое течение).

У 11 (8,2 %) пациентов процесс на коже был ограниченным (на лице или спине), у остальных 123 (91,8 %) – распространенным с поражением двух и более топографических участков кожи.

Длительность течения заболевания колебалась от 3 до 14 лет. Среди 134 обследованных больных угревой болезнью сопутствующие *H. pylori*-ассоциированные заболевания гастродуоденальной локализации установлено у 44 (32,8 %) пациентов:

- у 25 – гастродуодениты;
- у 19 – гастриты, в том числе у 6 пациентов – эрозивные формы, с преимущественно олигосимптоматикой или асимптомным клиническим течением.

Установлено, что тяжелые формы акне регистрируются:

- у больных угревой болезнью с сопутствующими *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями – в 2 раза чаще: у 12 (27,3 %) из 44 по сравнению с больными угревой болезнью из группы сравнения (без *H. pylori*-инфекции) –

у 7 (13,5 %) из 52;

- при легкой форме угревой болезни – в 4,2 раза реже (у 2,3 %, в группе сравнения – 9,6%), – что составляет достоверную разницу с пациентами группы сравнения (при применении непараметрического дисперсионного анализа Фридмана $\chi^2 = 3,95$ при его критическом значении 3,84) при одинаковой частоте среднетяжелых форм угревой болезни (соответственно: у 70,4 % и 76,9 %), однако при более частых (в 1,3 раза) рецидивах дерматоза.

Определено, что у больных угревой болезнью со средней тяжестью и тяжелым течением дерматоза как при наличии коморбидных *H. pylori*-ассоциированных заболеваний, так и без *H. pylori*-инфекции, выявляются однотипные и достоверные ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой изменения отдельных показателей системного иммунитета со снижением числа: *NK*-клеток (*CD3-CD16/56* + соответственно: $10,2 \pm 0,64$ % и $14,1 \pm 0,52$ %, в группе контроля – $17,1 \pm 0,69$ %), *CD3* + (соответственно: $44,2 \pm 0,84$ % и $49,2 \pm 1,19$ %, в контрольной группе – $64,2 \pm 4,85$ %; *CD3* + *CD4* + (соответственно: $24,3 \pm 1,12$ % и $28,4 \pm 1,16$ %, в группе контроля – $37,6 \pm 1,28$ %); *CD3* + *CD8* + ($15,9 \pm 0,73$ % и $17,1 \pm 0,38$ %, в группе контроля – $19,8 \pm 1,54$ %) при достоверном межгрупповом различии по *CD3-CD16/56* + и *CD3* + *CD4* + (уменьшение соответственно: на 16,3 % и 14,4 %; $p < 0,05$) и преобладании у пациентов с *H. pylori*-инфекцией изменений ряда иммунных показателей второй, а в группе сравнения – первой степени иммунных нарушений.

Также у больных угревой болезнью с *H. pylori*-инфекцией и без нее выявлено достоверное ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля снижение показателей НСТ-сп. ($15,6 \pm 1,22$ % и $15,9 \pm 1,09$ %, в контрольной группе – $21,4 \pm 1,16$ %), НСТ-ст. (соответственно: $22,4 \pm 1,16$ % и $25,1 \pm 1,32$ %, в группе контроля – $41,8 \pm 1,84$ %), резерва бактерицидной активности фагоцитов ($6,8 \pm 0,44$ % и $9,2 \pm 0,91$ %, в группе контроля – $20,4 \pm 1,32$ %), фагоцитарного числа ($4,4 \pm 0,21$ и $4,6 \pm 0,28$; в контрольной группе – $6,6 \pm 0,32$) и титра нормальных антител (соответственно: $5,2 \pm 0,62$ и $5,6 \pm 0,48$; в контрольной группе – $7,6 \pm 0,12$) при наличии достоверного межгруппового различия по показателям резерва бактерицидной активности фагоцитов и

НСТ-ст. (уменьшение соответственно на: 26,1 % и 10,7 %, $p < 0,05$), что свидетельствует о более существенных изменениях начальных и заключительных этапов процессов фагоцитоза у больных угревой болезнью с сопутствующей *H. pylori*-инфекцией. В то же время установлено, что при легких формах угревой болезни исследуемые показатели достоверно не отличались от таковых у лиц контрольной группы.

По второму направлению исследования выяснено, что у 57 (42,5 %) из 134 больных угревой болезнью в анамнезе были эпизоды лабиального или генитального герпеса, но без прямой связи с частотой обострений угревой болезни. Вместе с тем, у больных с частыми обострениями герпетической инфекции (5-6 эпизодов в год) угревая болезнь имела более тяжелое клиническое течение.

По данным клинико-иммунологических исследований установлено, что в большинстве – у 96 (71,6 %) из 134 больных угревой болезнью была сопутствующая инфекция ВПГ I/II, которая у 60 (44,8 %) больных была в хронической персистентной форме (по уровню *IgG*), а у 36 (37,5 %) инфицированных – в манифестной форме (согласно положительным значениям *IgG* и *IgM*), которые чаще регистрируются у больных тяжелыми формами угревой болезни (у 74,3 % человек) по сравнению с угревой болезнью средней тяжести (у 11,4 %), а также сопровождаются более частыми (в 2,5 раза) рецидивами дерматоза по сравнению с больными угревой болезнью без ВПГ I/II. Также установлено, что клинические проявления и течение угревой болезни у больных с персистентной формой ВПГ I/II и без ВПГ-инфекции существенно не отличались.

Установлено, что у больных угревой болезнью с наличием латентной формы ВПГ I/II выявляются умеренные (преимущественно I степени) изменения отдельных иммунных показателей, характерных и для больных угревой болезнью без сопутствующей ВПГ и *H. pylori* – инфекции; однако при этом у пациентов с наличием манифестных форм ВПГ I/II установлены более существенные (II-III степеней) и достоверные ($p < 0,05$) их изменения по сравнению с больными с персистентной формой ВПГ или без нее, в том числе уменьшение: NK-клеток (*CD3-CD16/56* + соответственно: $9,8 \pm 0,46$ %, $13,2 \pm 0,48$ % и $14,1 \pm 0,52$ %, в группе контро-

ля – $17,1 \pm 0,69$ %), *CD3* + (соответственно: $41,1 \pm 0,62$ %, $46,2 \pm 0,86$ % и $48,9 \pm 1,16$ %, в контрольной группе – $64,2 \pm 4,85$ %); *CD3+CD4* + (соответственно: $15,5 \pm 0,88$ %, $21,1 \pm 0,62$ % и $27,2 \pm 1,53$ %, в группе контроля – $37,6 \pm 1,28$ %); *CD3+CD8* + (соответственно: $12,6 \pm 0,52$ %, $14,8 \pm 0,26$ % и $16,1 \pm 0,29$ %, в группе контроля – $19,9 \pm 1,54$ %), а также фагоцитарной активности ($42,3 \pm 2,81$ %, $51,7 \pm 2,40$ %, $53,3 \pm 1,42$ %, в контрольной группе – $69,6 \pm 3,16$ %), фагоцитарного числа ($3,4 \pm 0,14$; $4,1 \pm 0,12$ и $4,4 \pm 0,16$; в контрольной группе – $6,6 \pm 0,32$), НСТ-сп. ($12,4 \pm 0,16$ %, $15,2 \pm 0,86$ % и $14,8 \pm 0,42$ %, в контрольной группе – $21,4 \pm 1,16$ %) НСТ-ст. ($20,6 \pm 0,78$ %, $27,2 \pm 0,62$ % и $29,1 \pm 0,76$ %, в контрольной группе – $41,8 \pm 1,84$ %), резерва бактерицидной активности фагоцитов ($8,2 \pm 0,16$ %, $12,4 \pm 0,18$ % и $14,3 \pm 0,44$ %, в контрольной группе – $20,4 \pm 1,32$ %) и титра нормальных антител ($4,7 \pm 0,12$, $5,4 \pm 0,42$ и $5,8 \pm 0,39$; в контрольной группе – $7,6 \pm 0,12$), что свидетельствует о более существенных изменениях исследуемых показателей у больных угревой болезнью с манифестной ВПГ- I/II инфекцией.

У этих же пациентов установлены изменения отдельных показателей цитокинового звена регуляции – существенное увеличение в сыворотке крови содержания провоспалительных цитокинов: *TNF-α* – в 3,2 раза при тяжелых акне и в 2,3 раза – при угревой болезни средней тяжести (соответственно: $124,4 \pm 7,26$ пг/мл и $92,1 \pm 6,54$ пг/мл, в группе контроля – $38,6 \pm 3,42$ пг/мл, $p < 0,05$), а также *IL-1β* – соответственно в 3,0 и 1,9 раза ($109,1 \pm 5,42$ и $69,4 \pm 4,82$ пг/мл, в группе контроля – $35,7 \pm 3,24$ пг/мл, $p < 0,05$) при тенденции ($p > 0,05$) к повышению уровня *IL-4* – соответственно на 26,8 % и 18,5 % ($34,3 \pm 3,54$ пг/мл и $32,3 \pm 3,12$ пг/мл, в группе контроля – $26,8 \pm 2,56$ пг/мл) и *INF-γ* – на 39,0 % и 29,8 % ($27,1 \pm 3,68$ пг/мл и $24,6 \pm 2,43$ пг/мл, в группе контроля – $19,2 \pm 2,25$ пг/мл).

Практически у всех обследованных больных угревой болезнью с легкой степенью тяжести не было обнаружено наличия инфекции *H. pylori* или манифестных форм ВПГ I/II, а исследуемые иммунные показатели существенно не отличались от значений у лиц контрольной группы.

На основании анализа клинико-лабораторных данных обследованных пациентов разработан

способ лечения больных угревой болезнью с наличием сопутствующей *H. pylori*-инфекции путем применения на фоне стандартной терапии двух антихеликобактерных средств (согласно рекомендаций Маастрихтского консенсуса IV (2010):

- амоксициллина (1,0 г два раза в сутки);
- кларитромицина (0,5 г два раза в сутки), – на фоне пантопразола (20 мг дважды в сутки)

10 дней – при угревой болезни средней тяжести и 14 дней – при тяжелой форме акне с последующим назначением иммуномодулирующего препарата Тималина (10 мг через день) 7-8 инъекций при средней тяжести угревой болезни и 10-12 инъекций – при тяжелой форме дерматоза.

Также разработан способ лечения больных угревой болезнью с наличием манифестной формы инфекции ВПГ I/II путем назначения на фоне стандартной терапии препарата с противовирусным и иммуномодулирующим действием Гропринозина пранобекс (по 1,0 г 3-4 раза в сутки) 14 дней при средней тяжести и 20 дней – при тяжелой форме угревой болезни с последующим назначением Тималина (по 10 мг в/м через день) 8 инъекций – при средней тяжести угревой болезни и 10 инъекций – при тяжелой форме дерматоза.

В процессе лечения больные угревой болезнью методом рандомизации были распределены на следующие группы:

группа сравнения – 54 больных угревой болезнью без сопутствующей инфекции *H. pylori* и ВПГ или при наличии неактивной (персистентной) формы ВПГ I/II, которые получили стандартную терапию дерматоза;

- I основная группа – 44 больных угревой болезнью с сопутствующими *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями, в т. ч. 8 пациентов с персистентной формой ВПГ I/II, которые на фоне стандартного лечения дополнительно получили антихеликобактерную терапию (амоксициллин, кларитромицин, пантопразол) и тималин;

- II основная группа – 36 больных угревой болезнью с наличием манифестных форм ВПГ I/II, которая была разделена на:

1) подгруппу А – 16 больных, получивших только стандартную терапию;

2) подгруппу Б – 20 больных, которые на фоне стандартной терапии дополнительно получили гропринозина пранобекс и тималин.

Согласно клиническим наблюдениям, у больных угревой болезнью с *H. pylori*-инфекцией в течение первых 10-14 дней достоверной разницы в сроках регресса проявлений акне относительно группы сравнения не отмечено, однако после 10-го дня лечения у больных основной группы со средней степенью тяжести угревой болезни и 14-го дня – при тяжелых формах угревой болезни констатируется более быстрый регресс воспалительных элементов сыпи, количество которых на 20-22 день относительно группы сравнения уменьшилось в 1,9 раза, а на 28-30 день – в 2,2 раза. Через два месяца лечения среди 31 пациента I-й основной группы с начальной средней степенью тяжести угревой болезни у 29 (93,5 %) из них отмечено улучшение (с проявлениями угревой болезни легкой степени тяжести).

По данным показателей иммунограммы, у пациентов I-й основной группы через 1 месяц после лечения установлено достоверное ($p < 0,05$) увеличение числа NK-клеток на 35,29 % ($CD3-CD16/56$ + до лечения – $10,2 \pm 0,62$ %, после лечения – $13,8 \pm 0,42$ %), $CD3$ + – на 32,1 % (соответственно: $44,2 \pm 0,84$ % и $58,4 \pm 1,92$ %), $CD3$ + $CD4$ + – на 36,6 % (соответственно: $24,3 \pm 1,12$ % и $33,2 \pm 1,16$ %) при только тенденции ($p > 0,05$) к их увеличению в группе сравнения (соответственно: на 7,8 %, 14,2 % и 14,1 %). У пациентов I-й основной группы также установлено достоверное ($p < 0,05$) увеличение в 1,97 раза показателя резерва бактерицидной активности фагоцитов (до лечения – $6,8 \pm 0,44$ %, после лечения – $13,4 \pm 1,16$ %), НСТ-сп. – на 23,1 % (соответственно: $15,6 \pm 1,22$ % и $19,2 \pm 0,86$ %), НСТ-ст. – на 45,5 % (соответственно: $22,4 \pm 1,16$ % и $32,6 \pm 1,52$ %), титра нормальных антител – на 30,8 % (соответственно $5,2 \pm 0,62$ и $6,8 \pm 0,26$), ФЧ – на 22,5 % (до лечения – $4,4 \pm 0,21$, после лечения – $5,4 \pm 0,18$), а также снижение уровня ЦИК – на 32,8 % (соответственно: $128,0 \pm 6,44$ е.о.г. и $86,0 \pm 3,38$ е.о.г.) с наличием достоверной межгрупповой разницы этих показателей у больных угревой болезнью I-й основной и сравнительной групп. Вместе с тем, согласно результатам анализа индивидуальных иммунограмм, у больных I-й основной группы с тяжелыми формами дерматоза выявлено менее существенную динамику исследуемых иммунных показателей, в связи с чем таким пациентам через 1 месяц после завершения курса лечения

был назначен повторный курс тималина (в половинной от предыдущего курса дозе).

Анализ результатов лечения больных угревой болезнью II-й основной группы показал, что у пациентов подгруппы Б, которым на фоне стандартной терапии дополнительно назначали Гропринозин и Тималин, по сравнению с пациентами подгруппы А, которые получили только стандартную терапию, отмечено ускорение (на 2,4 дня) начала регресса клинических проявлений акне и сокращение продолжительности их лечения до наступления состояния клинической ремиссии дерматоза (на 24,8 дня, $p < 0,05$). Исследование уровня антител (IgM) к ВПГ I/II в конце третьего месяца лечения выявило признаки незавершенной фазы реактивации у 5 (31,3 %) больных подгруппы А и только у одного (5,0 %) пациента из подгруппы Б.

По данным показателей иммунограммы у пациентов II-й основной группы из подгруппы Б, получивших курс противовирусной и иммуностимулирующей терапии, через 1 месяц после лечения установлено достоверно ($p < 0,05$) лучшую положительную динамику следующих показателей: NK -клеток ($CD3^+ CD16/56^+$) – в подгруппе Б до лечения – $9,3 \pm 0,56$ %, после лечения – $12,9 \pm 0,44$ %; в подгруппе А – до лечения – $9,8 \pm 0,46$ %, после – $11,1 \pm 0,48$ %; $CD3^+$ (в подгруппе Б до лечения – $40,6 \pm 0,56$ %, после – $47,3 \pm 0,48$ %; в подгруппе А соответственно: $41,2 \pm 0,71$ % и $44,6 \pm 0,66$ %); $CD3^+ CD4^+$ (до лечения – $12,8 \pm 0,64$ %, после – $23,4 \pm 0,38$ %, в подгруппе А: $12,4 \pm 0,9$ % и $18,2 \pm 0,54$ %), $CD3^+ CD8^+$ (до лечения – $12,7 \pm 0,48$ %, после – $15,6 \pm 0,32$ %; в подгруппе А соответственно: $12,5 \pm 0,32$ % и $14,1 \pm 0,28$ %), ЦИК (до лечения – $146,6 \pm 5,68$ у.е., после – $104,8 \pm 4,18$ у.е.; в подгруппе А: $144,2 \pm 9,12$ у.е. и $128,6 \pm 4,86$ у.е.), НСТ-сп. (до лечения – $12,6 \pm 0,12$ %, после – $17,2 \pm 0,21$ %, в подгруппе А соответственно: $12,4 \pm 0,17$ % и $14,1 \pm 0,33$ %), НСТ-ст. (до лечения – $20,8 \pm 0,72$ %, после – $31,6 \pm 0,66$ %; в подгруппе А соответственно: $20,4 \pm 0,68$ % и $20,4 \pm 0,68$ %), резерв бактерицидной активности фагоцитов (до лечения – $8,2 \pm 0,14$ %, после – $14,1 \pm 0,17$ %, в подгруппе А: $8,0 \pm 0,19$ % и $10,2 \pm 0,36$ %) и титра нормальных антител (в подгруппе Б до лечения – $4,7 \pm 0,16$, после – $5,9 \pm 0,22$; в подгруппе А соответственно: $4,8 \pm 0,22$ и $5,2 \pm 0,18$) с приближением их к значени-

ям этих показателей у лиц контрольной группы (соответственно: $64,2 \pm 4,80$ %; $37,6 \pm 1,28$ %; $19,9 \pm 1,54$ %; $78,0 \pm 5,50$ у.е.; $21,4 \pm 1,16$ %; $41,8 \pm 1,84$ %; $20,4 \pm 1,32$ %; $7,6 \pm 0,12$).

В конце комплексного лечения больных угревой болезнью II-й основной группы (подгруппа Б) установлено достоверную ($p < 0,05$) положительную динамику содержания в сыворотке крови исследуемых провоспалительных цитокинов как у пациентов со среднетяжелыми, так и тяжелыми проявлениями угревой болезни, в том числе: $TNF-\alpha$ – уменьшение соответственно на 28,1 % (до лечения – $92,1 \pm 6,54$ пг/мл, после – $66,2 \pm 4,52$ пг/мл) и на 28,2 % (соответственно: $124,41 \pm 7,26$ пг/мл и $89,3 \pm 6,32$ пг/мл), а также $IL-1\beta$ – уменьшение соответственно на 25,6 % (до лечения – $69,4 \pm 4,82$ пг/мл, после лечения – $51,6 \pm 5,42$ пг/мл) и 33,7 % (до лечения – $109,1 \pm 5,42$ пг/мл, после – $72,3 \pm 4,82$ г/мл), хотя они и не достигли уровня этих показателей у лиц контрольной группы (соответственно: $38,6 \pm 3,42$ пг/мл и $35,7 \pm 3,24$ пг/мл). В то же время у пациентов, получивших только стандартную терапию (подгруппа А), установлено достоверное ($p < 0,05$) уменьшение $TNF-\alpha$ только у больных тяжелыми формами акне (на 20,7 %, до лечения – $124,41 \pm 7,26$ пг/мл, после – $98,6 \pm 5,18$ пг/мл) и менее существенное уменьшение $IL-1\beta$ – у пациентов со среднетяжелым (на 20,7 %, до лечения – $69,4 \pm 4,82$ пг/мл, после – $55,1 \pm 4,63$ пг/мл) и тяжелым клиническим течением дерматоза (на 29,6 %; соответственно: $109,1 \pm 5,42$ и $76,8 \pm 5,09$ пг/мл) с сохранением достоверной их разницы с показателями контрольной группы и без достоверной разницы этих показателей между различными подгруппами (А и Б) обследованных больных угревой болезнью со II-й основной группы.

У пациентов II-й основной группы со средней степенью тяжести угревой болезни, которые получили комплексную терапию (подгруппа Б), констатируется достоверное ($p < 0,05$) повышение уровня $INF-\gamma$ (на 46,7 %, до лечения – $24,6 \pm 2,43$ пг/мл, после – $36,1 \pm 3,54$ пг/мл) при тенденции ($p > 0,05$) к повышению уровня $IL-4$ (на 26,0 %, до лечения – $32,3 \pm 3,12$ пг/мл, после – $40,7 \pm 3,23$ пг/мл). Уровень этих цитокинов у больных II основной группы (подгруппа Б) с тяжелыми проявлениями дерматоза и у пациентов подгруппы А имели лишь тенденцию

к повышению и без достоверной межгрупповой разницы после лечения. Учитывая эти данные, больным угревой болезнью II-й основной группы с тяжелыми формами дерматоза через 1 месяц после завершения курса лечения был назначен повторный курс Тималина в половинной от предыдущего курса дозе (4-5 инъекций при средней тяжести угревой болезни и 6-7 инъекций – при тяжелой форме акне), после чего иммунные показатели достигли референтных значений у всех пациентов со средней тяжестью угревой болезни и у 21 (84,0 %) из 25 пациентов с тяжелой формой угревой болезни.

При изучении показателей качества жизни у больных угревой болезнью при наличии сопутствующей *H. pylori* и герпесвирусной инфекций установлено, что качества жизни при легкой степени угревой болезни практически не страдает. В то же время у больных угревой болезнью средней тяжести показатели качества жизни в отношении лиц контрольной группы достоверно ($p < 0,05 - 0,001$) снижены по всем параметрам, включая интегральные показатели физического и психического компонентов здоровья:

- физическое функционирование (на 13,7 %);
- ролевое функционирование (на 39,3 %);
- интенсивность боли (на 15,5 %);
- ОЗ (на 27,9 %);
- жизненная активность (на 17,9 %);
- УФ (на 13,4 %);
- ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (на 34,1 %);
- ПО (на 32,8 %);
- физический компонент здоровья (на 19,2 %);
- психический компонент здоровья (на 21,3 %).

Наиболее существенные изменения исследуемых показателей качества жизни выявлены у больных тяжелыми формами угревой болезни как относительно параметров качества жизни у лиц контрольной группы, так и у больных со среднетяжелыми акне – уменьшение физического функционирования (соответственно: на 30,6 % и 19,6 %), ОЗ (на 39,8 % и 16,5 %), жизненной активности (на 40,7 % и 27,8 %), УФ (на 26,8 % и 15,5 %), ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (на 48,2 % и 21,4 %), ПО (на 45,0 % и 18,2 %) и психического компонента здоровья (на 37,9 % и 21,2 %), которые характеризуют преимущественно психический компонент здоровья па-

циентов. Установлено, что у женщин, больных угревой болезнью, по сравнению с мужчинами, определяются более существенные изменения показателей качества жизни, преимущественно эмоциональной сферы (УФ; ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; ПО, жизненная активность). Также установлено, что показатели качества жизни ухудшаются в зависимости от тяжести угревой болезни, а также более существенны у больных старше 25 лет и лиц с перспективным социальным статусом. Вместе с тем, не установлены достоверные различия показателей качества жизни у больных угревой болезнью в зависимости от наличия *H. pylori* или реактивированной формы ВПГ I/II, в т. ч. в динамике их лечения, что указывает на преимущественное влияние на показатели качества жизни таких пациентов именно степени тяжести дерматоза.

Анализ показателей качества жизни через два месяца после лечения показал, что в группе больных с угревой болезнью средней тяжести было отмечено достоверное улучшение по большинству показателей качества жизни, хотя без достижения состояния практического здоровья. У больных тяжелыми формами угревой болезни отмечено подобную положительную тенденцию, однако по показателям психического компонента здоровья (УФ; ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; ПО) изменения не были достоверными, что свидетельствует о необходимости дальнейшего лечения таких пациентов.

Проведена сравнительная оценка отдаленных результатов лечения больных тяжелыми и среднетяжелыми формами угревой болезни на фоне манифестных форм ВПГ I/II и *H. pylori* - инфекций при стандартных и усовершенствованных способах их лечения. Установлено, что у больных угревой болезнью на фоне реактивированной формы ВПГ I/II риск рецидива при стандартном лечении в течение года в 1,75 раза выше ($OR = 1,75, 95\%, DI = 1,13-3,01; p < 0,001$), чем в группе больных без ВПГ или *H. pylori* - инфекций, а при угревой болезни на фоне *H. pylori* - инфекции риск рецидива в 1,48 раза выше ($OR = 1,48, 95\%, DI = 0,92-2,36; p < 0,05$), чем в группе сравнения. Выявлена также разница риска (в 1,25 раза) развития рецидивов акне между группами больных угревой болезнью

на фоне ВПГ I/II и *H.pylori* ($OR = 1,25$, 95%, $DI = 0,76-2,06$; $p < 0,05$), что свидетельствует о более весомом негативном влиянии именно манифестных форм ВПГ I/II на течение и рецидивы угревой болезни по сравнению с *H. pylori* - инфекцией.

При наблюдении в течение одного года у больных угревой болезнью I-й основной группы отмечено достоверное ($p < 0,05$) относительно пациентов группы сравнения увеличение (в 1,55 раза) продолжительности состояния клинической ремиссии и уменьшение (в 1,48 раза) числа рецидивов дерматоза, а у больных II основной группы – соответственно в 1,40 и 1,78 раза.

Выводы. Разработанные нами усовершенствованные методы лечения больных угревой болезнью с учетом наличия у пациентов сопутствующих *H. pylori* - ассоциированных заболеваний и манифестных форм герпесвирусной инфекции, изменений отдельных показателей системного иммунитета и клинических особенностей дерматоза позволяют повысить как ближайшие, так и отдаленные результаты лечения больных угревой болезнью, что подтверждается достоверной положительной динамикой исследуемых клинико-лабораторных показателей.

Практические рекомендации

1. Больным угревой болезнью со среднетяжелым и тяжелым клиническим течением реко-

мендовано обследование на наличие *H. pylori*-ассоциированных заболеваний и реактивированных форм вирусов простого герпеса I и II типов.

2. Пациентам с угревой болезнью с сопутствующими *H.pylori*-ассоциированными заболеваниями рекомендуется на фоне стандартной терапии назначать антихеликобактерную терапию: амоксициллин (1000 мг) и кларитромицин (0,5 мг) дважды в сутки 10 дней (при акне средней тяжести) и 14 дней (при тяжелых акне) на фоне пантопразола (40 мг в сутки) с последующим назначением (при наличии лабораторно подтвержденного иммунодефицита) иммунотропного препарата Тималина (по 10 мг в/м через день) 7-8 инъекций (при акне средней тяжести) и 10 инъекций (при тяжелых акне), по показаниям - через один месяц повторить курс Тималина (в половинной от предыдущего курса дозе).

3. Пациентам с угревой болезнью с реактивированной (манифестной) инфекцией вирусов простого герпеса I и II типов при наличии лабораторно подтвержденного иммунодефицита на фоне стандартного лечения рекомендуется назначать противовирусный препарат инозина Пранобекс (1,0 г три раза в сутки 2 недели) с последующим назначением Тималина (по 10 мг в/м через день) 7-8 инъекций (при акне средней тяжести) и 10 инъекций (при тяжелых акне), по показаниям - повторный курс тималина через месяц (в половинной от предыдущего курса дозе).

ЛИТЕРАТУРА

1. Федотов В.П., Дюдюк А.Д., Степаненко В.И. Дерматовенерология : руководство для врачей. Днепрпетровск. Изд. «Свидлер А.Л.», 2011. 691 с.
2. Карвацька Ю. П., Денисенко О. І. Оцінка клінічних результатів комплексного лікування хворих на вугрову хворобу – жителів йододефіцитного регіону. Журн. дерматовенерол. та косметол. ім. М.О. Торсуєва. 2019. № 1 (41). С. 53-58.
3. Коляденко В. Г. Герпесвирусные заболевания как междисциплинарная проблема. Новости медицины и фармации. 2007. № 5 (209). С. 11-13.
4. Коновалова Т. С. Показники імунологічного статусу організму у чоловіків, хворих на вугрову хворобу. Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. 2014. № 2 (53). С. 47-57.
5. Шупенько О. М., Степаненко В. І. Дисбактеріоз кишечника у чоловіків, хворих на вугрову хворобу, його взаємозв'язок з тяжкістю клінічного перебігу захворювання. Журн. дерматовенерол. та косметол. ім. М.О. Торсуєва. 2013. № 1-2 (30). С. 13-25.
6. Eugenia M., Ruta J., Zouboulis C. C. An update on the role of the sebaceous gland in the pathogenesis of acne. Dermatoendocrinol. 2011. No 3 (1). P. 41-49.
7. Fatahzadeh M., Schawartz R. A. Human herpes simplex virus infections : epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis and management. J. Am. Acad. Dermatol. 2007. Vol. 57, No 5. P. 737-736.
8. Khodaeiani E., Halimi M., Hsgigi A. Severe acne vulgaris is associated with Helicobacter pylori infection : first report in the literature. J. Med. Sci. 2014. Vol. 14, No 2. P. 92-96.
9. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. A., Atherton J., Axon A.T., Bazzoli F., Gensini G.F., Gisbert J.P., Graham D.Y., Rokkas T., El-Omar E.M., Kuipers E.J. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht IV : Florence consensus report. Gut. 2012. Vol. 61. P. 646-664.
10. Patel M., Bowe W. P., Heughebaert C., Shalita A.R. The development of antimicrobial resistance due to the antibiotic treatment of acne vulgaris : a review. J. Drugs in Dermatology. 2010. No 9. P. 655-664.

Комплексне лікування хворих на вугрову хворобу з гастродуоденальною патологією та маніфестною герпесвірусною інфекцією

Денисенко О. І., Волошина Н. О.

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», Чернівці;
КМУ «Чернівецький обласний шкірно-венерологічний диспансер»

Мета роботи – підвищення ефективності лікування хворих на вугрову хворобу шляхом застосування в їх комплексній терапії антихелікобактерних, протівірусних та імунотропних препаратів з урахуванням клінічних особливостей дерматозу, виявлення у пацієнтів супутніх *H. pylori* - асоційованих захворювань і маніфесту простого герпесу I і II типів та окремих показників системного імунітету. **Матеріали та методи.** Під спостереженням перебували 134 хворих на вугрову хворобу у віці від 18 до 30 років, з них 74 жінки і 60 чоловіків. У хворих на вугрову хворобу досліджували наявність супутньої *H. pylori* і маніфестної герпесвірусної інфекції, а також окремі імунологічні показники згідно відомих методик. **Результати.** У хворих на вугрову хворобу встановлено частоту супутньої *H. pylori* та маніфестної герпесвірусної інфекції, їх вплив на клінічний перебіг дерматозу, якість життя та імунний статус пацієнтів, на підставі чого розроблено вдосконалений спосіб їх комплексного лікування із застосуванням антихелікобактерних (амоксацилін, кларитроміцин), антивірусного (інозину пранобекс) та імунотропного (тималін) препаратів, що вірогідно покращує найближчі та віддалені результати лікування дерматозу у таких пацієнтів. **Висновки.** Розроблені вдосконалені способи лікування хворих на вугрову хворобу з урахуванням наявності супутніх *H. pylori* - асоційованих захворювань і маніфестних форм герпесвірусної інфекції, змін показників системного імунітету та клінічних особливостей дерматозу дозволяють підвищити як найближчі, так і віддалені результати лікування вугрової хвороби, що підтверджується достовірною позитивною динамікою досліджуваних клініко-лабораторних показників.

Ключові слова: вірус простого герпесу, вугрова хвороба, інфекція, лікування, *Helicobacter pylori*.

Comprehensive treatment of acne patients with gastroduodenal pathology and manifest herpesvirus infection

Denysenko O. I., Voloshyna N. O.

Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukowina State Medical University", Chernivtsi;
CMU "Chernivtsi Regional Skin and Venereologic Dispensary"

Objective –increasing the efficiency of treatment of acne patients by using anti-Helicobacter, antiviral and immunotropic drugs in their complex therapy, taking into account the clinical features of dermatosis, identifying concomitant *H. pylori* diseases and associated manifestations of herpes simplex type I and II and individual indicators of systemic immunity. **Material and methods.** 134 acne patients aged 18 to 30 years, among which 74 women and 60 men, were under the supervision. In patients with acne, the presence of concomitant *H. pylori* and manifest herpes virus infection, as well as individual immunological parameters by known methods, were investigated. **Results.** We have established the incidence of concomitant *H. pylori* and herpes manifest infection, their effect on the clinical course of dermatosis, quality of life and immune status of patients and, based on this, we worked out measures to improve their comprehensive treatment by means of anti-Helicobacter (amoxicillin, clarithromycin), antiviral (inosine pranobex) and immunotropic (thymalin) drugs that improve significantly immediate and long-term results of acne treatment in these patients. **Conclusions.** The developed improved methods for the treatment of acne patients, taking into account the presence of concomitant *H. pylori* - associated diseases and manifest forms of herpes virus infection, changes in systemic immunity and the clinical features of dermatosis, can improve both the immediate and long-term results of acne treatment, which is confirmed by the reliable positive dynamics of the studied clinical and laboratory indicators.

Keywords: acne vulgaris, *Helicobacter pylori*, herpes simplex virus, infection, treatment.

Денисенко Ольга Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», Черновцы.

Волошина Наталия Александровна, кандидат медицинских наук, врач-дерматовенеролог КМУ «Черновицкий областной кожно-венерологический диспансер».

denisenko.olga.md@gmail.com